

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (JSPTO)

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 89116093.9

51 Int. Cl.⁵: **C07D 241/08 , C07D 487/04 ,**
C07D 487/10 , A61K 31/495 ,
/(C07D487/04,241:00,209:00),
(C07D487/10,241:00,209:00)

22 Anmeldetag: 31.08.89

30 Priorität: 03.09.88 DE 3830096

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 11.04.90 Patentblatt 90/15

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

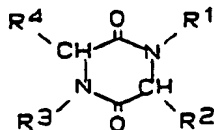
71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

72 Erfinder: **Nickel, Wolf-Ulrich, Dr.**
Robert-Stolz-Strasse 120
D-6232 Bad Soden am Taunus(DE)
 Erfinder: **Henning, Rainer, Dr.**
Rotenhotstrasse 31

D-6234 Hattersheim am Main(DE)
 Erfinder: **Rüger, Wolfgang, Dr.**
Königsteinerstrasse 13
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)
 Erfinder: **Lerch, Ulrich, Dr.**
Voderwart 24
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)
 Erfinder: **Urbach, Hansjörg, Dr.**
Le Lavandoustrasse 41
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)
 Erfinder: **Hock, Franz, Dr.**
Altstadt 19
D-6110 Dieburg(DE)
 Erfinder: **Wiemer, Gabriele, Dr.**
Ernst-Moritz-Arndt Strasse 21
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)

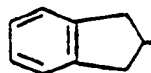
64 **Piperazindione mit psychotroper Wirkung.**

57 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



(1),

worin R¹, R² und R⁴ für gegebenenfalls substituierte aliphatische, alicyclische, alicyclisch-aliphatische, aromatische, araliphatische, heteroaromatische oder heteroaromatisch-aliphatische Reste stehen, wobei R², falls nicht schon von den vorstehenden Definitionen umfaßt, die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α-Aminosäure bedeutet, R⁴ zusätzlich für



stehen kann, R³ einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder araliphatischen Rest bedeutet, oder R³ und R⁴ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi- oder



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 11 6093

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	GB-A-1 409 185 (GRUPPO LEPETIT S.P.A.) * Ansprüche 1,3,9; Seite 4, Zeilen 3-28 *	1-3,5,6 ,8	C 07 D 241/08 C 07 D 487/04 C 07 D 487/10
X	--- DIE PHARMAZIE Band 32, Nr. 1, 1977, Seiten 1-10; S. JOHNE et al.: "Naturstoffe mit Diketopiperazinstruktur"	1-3,5,6	A 61 K 31/495// (C 07 D 487/04 C 07 D 241:00 C 07 D 209:00) (C 07 D 487/10 C 07 D 241:00 C 07 D 209:00)
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS Band 101, Nr. 23, 3. Dezember 1984, Seite 647, Zusammenfassung Nr. 211099f, Columbus, Ohio, USA; E.OCCELLI et al.: "Central nervous system-active substances. Derivatives of octahydro-1,4-dioxopyrrolo (1,2-a)pyrazino-6-carboxylic acids" & Farmaco, Ed. Sci. 1984, Band 39, Nr. 8, Seiten 718-738	1-3,5,6	
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS Band 102, Nr. 13, 1. April 1985, Seite 708, Zusammenfassung nr. 113424j, Columbus, Ohio, USA; N. MARGOUM et al.: "Synthesis of some new thiazolidinopiperazine-2,-5-diones and their pharmacological evaluation" & Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. 1984, Band 19, Nr. 5, Seiten 415-419 --- -/-	1-3,6	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5) C 07 D 241/00 C 07 D 487/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 28-11-1989	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mchtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1503 03.82 (P0403)



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS Band 91 Nr. 3, 16. Juli 1979, Seite 651, Zusammenfassung Nr. 20450d, Columbus, Ohio, USA; Y. KHANDELWAL et al.: "Agents acting on the CNS: Part XXXV. Synthesis of imidazol(1,5-a)pyrazines and pyrazino(1,2-a)pyrazines" & Indian J. Chem. Sect. B, 1978, Band 16B, Nr. 11, Seiten 1015-1018 ---	1-3,6	
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY Band 14, Nr. 4, 1977, Seiten 595-598; M.P. SAXENA et al.: "Preparation and Reactions of some 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-disubstituted 7(or 8)hydroxy-1,4,-dioxopyrazino(1,2-a)indoles" * Seite 595, Schema; Seite 596, Tabelle I; Seite 597, rechte Spalte, untere Hälfte * ---	1-3,5	
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY Band 35, Nr. 7, 1970, Seiten 2228-2230; N.T. MODI et al.: "Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-disubstituted 10 Hydroxy-1,4-dioxopyrazino(1,2-a)indoles" * Seite 2228, Schemata I,II * ---	1-3,5	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
D,X	EP-A-0 181 152 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) * Ansprüche * ---	1,5,6,8	
D,X	EP-A-0 008 186 (BEECHAM GROUP LTD.) * Ansprüche 1,13,15; Beispiele 1-3 * --- -/-	1,5,6,8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 28-11-1989	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 043 219 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) * Ansprüche 1,5,6 * ---	1,5,6,8	
X	EP-A-0 243 122 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) * Ansprüche 1,4,5; Zusammenfassung * ---	1,5,6	
D,X	JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS Band 218, Nr. 2, 1981, Seiten 404-408; H.N. BHARGAVA: "Inhibition of Tolerance to the Pharmacological Effects of Human Beta-Endorphin by Prolyl-Leucyl-Glycinamide and Cyclo(Leucylglycine) in the Rat" * Zusammenfassung * ---	1,6	
D,X	WO-A-8 000 216 (UNIVERSITY OF ILLINOIS FOUNDATION) * Ansprüche 1,2; Seite 10, Zeile 35; Seite 12, Zeilen 26-29 * ---	1,6	
D,X	PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR Band 10, 1979, Seiten 787-793; T.C. RAINBOW et al.: "Distribution, Survival and Biological Effects in Mice of A Behaviorally Active, Enzymatically Stable Peptide: Pharmacokinetics of Cyclo(Leu-Gly) and Puromycin-induced Amnesia" * Seite 787; Zusammenfassung * --- -/-	1,6	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 28-11-1989	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
D,X	PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR Band 8, 1978, Seiten 93-95; J. B. FLEXNER et al.: "ADH and Related Peptides: Effect of Pre- or Posttraining Treatment on Puromycin Amnesia" * Seite 93, Zusammenfassung * ---	1,6	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Band 7, Nr. 175 (C-179)(1320), 3 August 1983; & JP - A - 58 83682 (GRELAN SEIYAKU K.K.) 19.05.1983 ---	1,6	
X	EXPERIENTIA Band 29, nr. 5, 1973, Seiten 521,522; G. R. PETTIT et al.: "Isolation and Structural Elucidation of 3,6-Dioxo-Hexahydro-Pyrrolo(1,2-a)-Pyrazine from the Echinoderm Luidia clathrata" ---	1,6	
X	DE-B-1 301 316 (ASAHI KASEI KOGYO K.K.) * Ansprüche * ---	1,5	
X	TETRAHEDRON LETTERS Nr. 44, 1976, Seiten 3943,3944; R. BAUTE et al.: "Un nouveau metabolite fongique du groupe des epidithio-3,6 dioxo-2,5 piperazines: L'epicorazine A, isolee d'une souche d'epicoccum nigrum link (adelomycetes)" * Seite 3944, Verbindung (I) * ---	1	
A	US-A-3 194 731 (S. R. SAFIR) * Ansprüche * ---	1,6,8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 28-11-1989	
		Prüfer HASS C V F	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	DE-A-2 114 230 (WSESOJUSNIJ) * Ansprüche 1,3 * ---	1,6-8	
A	US-A-3 644 384 (J. W. SCHULENBERG) * Zusammenfassung; Spalte 2, Verbindung IV; Spalte 3, Zeile 68 - Spalte 4, Zeile 34 * -----	1,6	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 28-11-1989	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

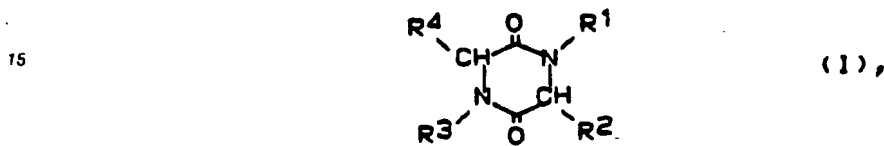
tricyclisches heterocyclisches Ringsystem bilden,
di s enthaltende Mittel und deren Verwendung als Arzneimittel mit psychotroper Wirkung zur Prophylaxe von Störungen im zentralen Nervensystem, insbesondere mit nootroper Wirkung zur Behandlung cognitiver Dysfunktionen.

Piperazindione mit psychotroper Wirkung

Die Erfindung betrifft neue 1,4-Piperazin-2,5-dione, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung als Arzneimittel mit psychotroper Wirkung zur Behandlung und Prophylaxe von Störungen im zentralen Nervensystem, insbesondere mit nootroper Wirkung zur Behandlung cognitiver Dysfunktionen.

Es ist bekannt, daß (3S)-3-(2-Methylpropyl)-1,4-piperazin-2,5-dion (cyclo(Leu-Gly)) das zentrale Nervensystem beeinflusst, vor allem in der Toleranzverminderung zu Morphin (J. Pharmakol. Exp. Ther. 218 (1981) 404, WP 8000-216) und als Antagonist in der Puromycin-induzierten Amnesie (Pharmakol., Biochem. Behav. 10 (1979) 787; Pharmakol., Biochem. Behav. 8 (1978) 93; Jap. Pat. J5 4073-133). Weiterhin sind Piperazin-2,5-dione z.B. als Analgetika (J5 8083-682-A, J5 9073-574-A), als Antiulcera (EP 008 186, US 3,976,773) und als PAF-Antagonisten (EP 181 152) beschrieben.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit antiamnestischer Wirkung zu finden. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verbindungen der Formel I



- 20 In welcher
R¹ Wasserstoff,
einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 20 C-Atomen,
25 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatisch-(C₁-C₈)-aliphatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen bedeutet,
R² Wasserstoff,
30 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,
35 einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatisch-(C₁-C₈)-aliphatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen oder,
falls nicht von vorstehenden Definitionen schon umfaßt, die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α-Aminosäure bedeutet,
R³ Wasserstoff,
40 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen bedeutet,
R⁴ Wasserstoff,
45 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,
50 einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatisch-(C₁-C₈)-aliphatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen bedeutet, oder
für



steht oder
 R^3 und R^4 zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 3 bis 15 Ring-C-Atomen bilden.

Unter einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest versteht man einen aliphatischen acyclischen Rest, d.h. einen Rest mit einer offenen, geraden oder verzweigten Kohlenstoffkette, wie beispielsweise Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und entsprechende mehrfach ungesättigte Reste. Er ist vorzugsweise unsubstituiert oder beispielsweise durch Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Amino, Alkanoylamino, Alkoxy-carbonylamino, Arylalkoxy-carbonylamino, Arylalkylamino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Arylthio, Carboxy, Carbamoyl, Alkoxy-carbonyl, Alkanoyloxy, Alkoxy-carbonyloxy, Aroyloxy oder Aryloxy-carbonyloxy monosubstituiert.

Ein gegebenenfalls substituiertem alicyclischen Rest und der über eine offene Kohlenstoffkette verknüpfte entsprechende gegebenenfalls substituierte alicyclisch-aliphatische Rest ist ein vorzugsweise mono- bis pentacyclischer isocyclischer, nicht aromatischer Rest mit Einfach- oder unsymmetrisch verteilten Doppelbindungen, der auch verzweigt sein (d.h. offenkettige aliphatische Seitenketten tragen) kann, und der über ein Ring-C-Atom oder ein Seitenketten-C-Atom verknüpft ist. Er ist vorzugsweise unsubstituiert. Mehrere Ringe als Komponenten eines solchen Restes sind kondensiert, spiroverknüpft oder isoliert. Beispiele für solche Reste sind Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl und von mono-, bi- oder oligocyclischen Terpenen abgeleitete Reste, wie Menthyl, Isomenthyl, Bornanyl, Bornyl, Caranyl, Epibornyl, Epiisobornyl, Isobornyl, Mentanyl, Neomenthyl, Neoisomenthyl, Pinanyl, Thujanyl; sie sind vorzugsweise unsubstituiert (aliphatische Seitenketten sind nach vorliegender Definition keine Substituenten).

Ein gegebenenfalls substituiertem aromatischer Rest ist vorzugsweise Aryl wie Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls wie auf Seite 8 bei Aryl angegeben mono-, di- oder trisubstituiert ist. Von Aryl abgeleitete Reste, wie Aralkyl, Aryloxy, Arylthio oder Aroyl, vorzugsweise Benzoyl, können wie Aryl substituiert sein.

Ein gegebenenfalls substituiertem heteroaromatischem Rest ist vorzugsweise ein aromatischer mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 12, bevorzugt bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, wie beispielsweise Thienyl, Benzo[b]thienyl, Furyl, Pyranyl, Benzofuryl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indazolyl, Isoindolyl, Indolyl, Purinyl, Chinolizinyll, Isochinolinyll, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxalinyll, Chinazolyl, Cinnolinyll, Pteridinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl oder Isothiazolyl verstanden. Diese Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Ein heteroaromatischer Rest und der entsprechende heteroaromatisch-aliphatische Rest können wie unten definiert, substituiert sein.

Unter einem gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest werden insbesondere Aralkylreste wie Arylalkyl, Diarylalkyl, Indanyl oder Fluorenyl verstanden, worin Aryl wie unten definiert ist und in der dort angegebenen Weise substituiert sein kann.

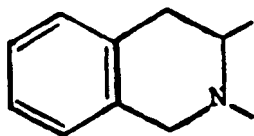
R^3 und R^4 kann mit den diese tragenden Atomen ein mono-, bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 3 bis 15 Ring-C-Atomen bilden, das im Ring vorzugsweise bis zu 2 S-Atome und bis zu 2 N-Atome, insbesondere bis zu 1 S-Atom aufweist.

Als solche Ringsysteme kommen insbesondere jene aus der folgenden Gruppe in Betracht:
 Pyrrolidin (O); Thiazolidin (R); Tetrahydroisochinolin (A); Decahydroisochinolin (B); Octahydroindol (C); Indolin (Q); Octahydrocyclopenta[b]pyrrol (D); 2-Azaspiro[4.5]decan (E); 2-Azaspiro[4.4]nonan (F); Spiro[(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3'-pyrrolidin] (G); Spiro[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3'-pyrrolidin] (H); 2-Azatricyclo[4.3.0.1^{6,8}]decan (I); Decahydrocyclohepta[b]pyrrol (J); Octahydroisindol (K); Octahydrocyclopenta[c]pyrrol (L); 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol (M); 2-Axa-bicyclo[3.1.0]hexan (N); 1,2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol (P), die alle gegebenenfalls substituiert sein können. Pyrrolidin (O) und Thiazolidin (R) können z.B. durch (C₆-C₁₂)-Aryl (Phenyl, 2-Hydroxyphenyl, u.a.), (C₆-C₁₂)-Arylmercapto (wie Phenylmercapto) oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl (wie Cyclohexyl) monosubstituiert sein. Entsprechendes gilt für die anderen Ringsysteme. Bevorzugt sind jedoch die unsubstituierten Systeme.

Bei Verbindungen der Formel I, die mehrere chirale Atome besitzen, kommen alle möglich n Diastereomere als Racemate oder Enantiomere, oder Gemische verschiedener Diastereomere in Betracht.

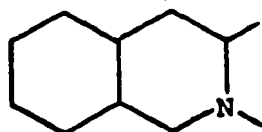
Die in Betracht kommenden heterocyclischen Ringsysteme weisen die folgenden Strukturformeln auf.

5

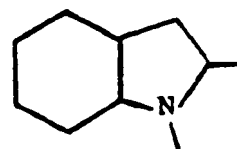


A

10

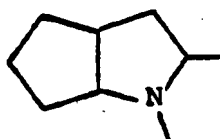


B



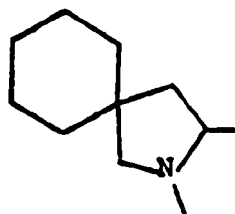
C

15

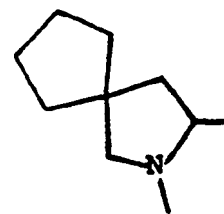


D

20



E



F

25

30

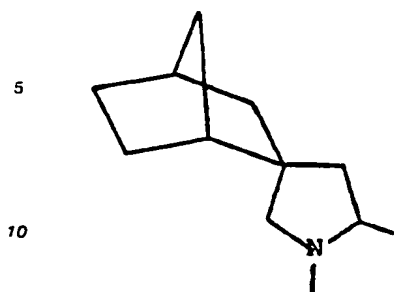
35

40

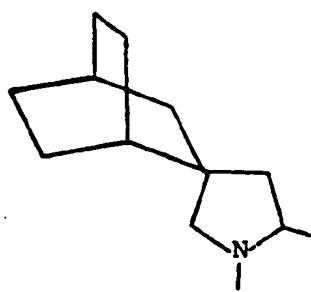
45

50

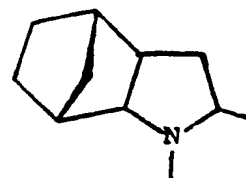
55



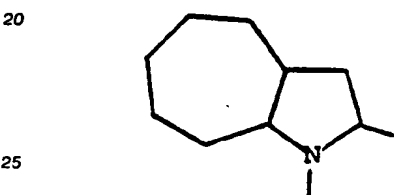
G



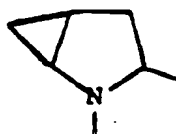
H



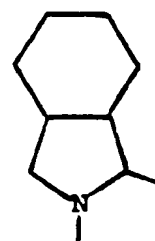
I



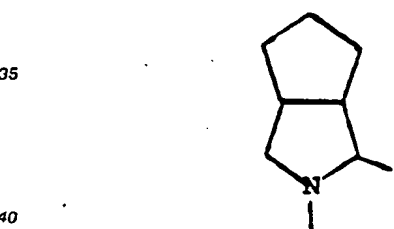
J



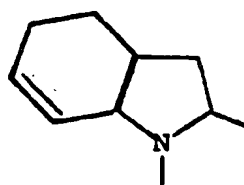
K



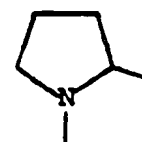
L



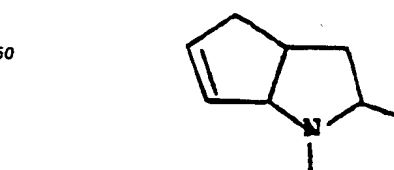
M



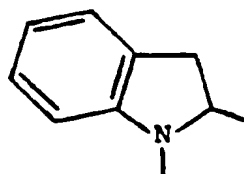
N



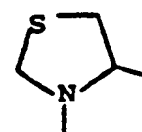
O



P



Q



R

Eine bevorzugte Ausführungsform ist gekennzeichnet durch Verbindungen der Formel I, in welcher
R¹ Wasserstoff;

(C₁-C₈)-Alkyl;

- 5 einen aliphatisch acyclischen Rest der Formel C_aH_(2a-b-1), worin Doppelbindungen, falls ihre Zahl 1 übersteigt, nicht kumuliert sind, a für eine ganze Zahl 2 bis 18 und b für eine ganze Zahl 2 bis a stehen; einen mono-, di- oder tricyclischen, nicht aromatischen, gegebenenfalls verzweigten Kohlenstoffrest der Formel C_cH_(2c-d-1) bedeutet, worin c für eine ganze Zahl 3 bis 20 und d für eine ganze Zahl 0 bis (c-2) stehen;

- 10 (C₆-C₁₂)-Aryl, das durch (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkanoylamino, Methylendioxy, Carboxy, Cyano und/oder Sulfamoyl mono-, di- oder trisubstituiert sein kann;

Amino-(C₁-C₈)-alkyl;

(C₁-C₄)-Alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl;

- 15 (C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl;

(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl;

(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl;

(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;

(C₁-C₄)-Alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;

- 20 Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;

Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl;

(C₁-C₄)-Alkylthio-(C₁-C₈)-alkyl;

(C₆-C₁₂)-Arylthio-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, die beide im Arylteil wie oben beschrieben substituiert sein können;

- 25 Carboxy-(C₁-C₁₇)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, Carbamoyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, (C₁-C₄)-Mono- oder-di-alkylcarbamoyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch (C₆-C₁₂)-Aryl substituiert ist, bedeutet;

R² Wasserstoff,

(C₁-C₈)-Alkyl;

- 30 einen aliphatischen acyclischen Rest der Formel C_aH_(2a-b+1), worin Doppelbindungen, falls ihre Zahl 1 übersteigt, nicht kumuliert sind, a für eine ganze Zahl 2 bis 18 und b für eine ganze Zahl 2 bis a stehen; einen mono-, di-, tri-, tetra- oder pentacyclischen, nicht aromatischen, gegebenenfalls verzweigten Kohlenwasserstoffrest der Formel C_cH_(2c-d-1), worin c für eine ganze Zahl 3 bis 20 und d für eine gerade Zahl 0 bis (c-2) stehen;

- 35 (C₆-C₁₂)-Aryl;

(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-(C₁-C₈)-alkyl, die im Arylteil wie oben beschrieben substituiert sein können;

mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl oder Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon bis zu 9 Ringatome Kohlenstoff und 1 bis 2 Ringatome Schwefel oder

- 40 Sauerstoff und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen, die im Heteroarylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein können; oder, falls noch nicht umfaßt, die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α-Aminosäure der Formel R¹-CH(NH₂)-COOH bedeutet; und

R³ und R⁴ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 3 bis 15 Ring-C-Atomen bilden.

- 45 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in welcher

R¹ Wasserstoff;

(C₁-C₈)-Alkyl;

(C₂-C₆)-Alkenyl;

(C₃-C₉)-Cycloalkyl;

- 50 (C₆-C₁₂)-Aryl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkanoylamino, Methylendioxy, Carboxy, Cyano und/oder Sulfamoyl, mono-, di- oder trisubstituiert sein kann;

mono- bzw. bicyclisches Heteroaryloxy mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen, das wie oben bei Aryl

- 55 beschrieben substituiert sein kann;

Amino-(C₁-C₄)-alkyl;

(C₁-C₄)-Alkanoylamino-(C₁-C₄)-alkyl;

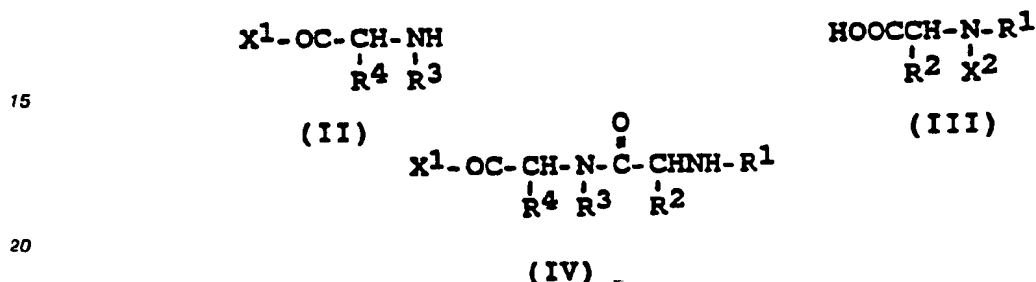
(C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₄)-alkyl;

- (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 5 Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 Guanidino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkylthio-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Arylthio-(C₁-C₄)-alkyl, das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann;
 Carboxy-(C₁-C₄)-alkyl;
 10 Carbamoyl-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann, bedeutet,
 R² Wasserstoff;
 15 (C₁-C₆)-Alkyl;
 (C₂-C₆)-Alkenyl;
 (C₂-C₆)-Alkyl;
 (C₃-C₉)-Cycloalkyl;
 (C₅-C₉)-Cycloalkenyl;
 20 (C₃-C₉)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₅-C₉)-Cycloalkenyl-(C₁-C₄)-alkyl;
 gegebenenfalls teilhydriertes (C₆-C₁₂)-Aryl, das wie oben bei R¹ beschrieben substituiert sein kann;
 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-(C₁ oder C₂)-alkyl, die beide wie das vorstehende Aryl substituiert sein können;
 25 mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, das wie das vorstehende Aryl substituiert sein kann oder die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure R¹-CH(NH₂)-COOH bedeutet; und
 R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben.
 30 Insbesondere seien Verbindungen der Formel I genannt, in welcher
 R¹ Wasserstoff; (C₁-C₆)-Alkyl; (C₂-C₆)-Alkenyl; (C₃-C₉)-Cycloalkyl; Amino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₂-C₆)-Acylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, Carbamoyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₄)-Mono- oder-di-alkylcarbamoyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist;
 35 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₆-C₁₂)-Aryl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann;
 insbesondere Wasserstoff, Methyl, Ethyl, tert. Butoxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl, Benzoyloxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl, Carboxy-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl be-
 40 deutet;
 R² Wasserstoff; (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, (C₁-C₆)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann; (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₉)-Cycloalkyl, (C₅-C₉)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann; (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-(C₁-C₂)-alkyl, die beide wie
 45 vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können; ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen; oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden, gegebenenfalls geschützten α -Aminosäure; insbesondere aber Wasserstoff; (C₁-C₃)-Alkyl; (C₂ oder C₃)-Alkenyl; die gegebenenfalls geschützte Seitenkette von Lysin; Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Ethoxybenzyl, Phenethyl, 4-
 50 Amino-butyl oder Benzoylmethyl bedeutet, und
 R³ und R⁴ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein bi-oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem aus der Reihe Octahydroindol, Octahydrocyclopenta[b]pyrrol, Spiro[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3'-pyrrolidin], 1,2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol, Indolin bilden.
 Falls R² für ein S itenkette iner geschützten natürlich vorkommenden α -Aminosäure steht, wie z.B.
 55 geschütztes Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn, Cit, Tyr, Trp oder His, sind als Schutzgruppen in der Peptidchemie übliche Gruppen bevorzugt (vgl. Houben-Weyl, Bd. XV/1 und XV/2). Im Falle, daß R¹ die geschützte Lysin-Seitenkette bedeutet, werden die bekannten Amino-Schutzgruppen, insbesondere aber Z, Boc oder (C₁-C₆)-Alkanoyl bevorzugt. Als O-Schutzgruppen für Tyrosin kommen

bevorzugt (C₁-C₆)-Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl in Frage.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ihre Fragmente in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder eines Kupplungshilfsmittels miteinander umsetzt, gegebenenfalls intermediär entstehende ungesättigte Verbindungen, wie Schiffsche Basen, reduziert, zum Schutz reaktiver Gruppen temporär eingeführte Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Verbindungen intramolekular cyclisiert, Verbindungen der Formel I mit freier(en) Carboxylgruppe(n) gegebenenfalls verestert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

In der genannten Weise kann man beispielsweise Verbindungen der Formel II und III unter Bildung von Verbindungen der Formel IV



umsetzen, worin R¹ bis R⁴ in oben angegebener Weise definiert ist; X¹ für (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₇-C₁₃)-Arylalkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, (C₇-C₁₃)-Arylalkylamino, bevorzugt jedoch für Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy, tert.-Butoxy, als temporär eingeführte Schutzgruppe für die nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppe, die nach beendeter Reaktion in an sich bekannter Weise abgespalten werden kann; und

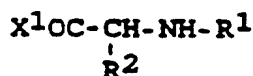
X² für die in der Peptidsynthese bekannten Schutzgruppen für Aminogruppen, (vgl. Houben-Weyl, Meth. d. organ. Chemie Band XV 1 u. 2; Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", New York 1981), wie z.B. tert.-Butoxycarbonyl, Fluorenylmethoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, die in an sich bekannter Weise nach erfolgter Reaktion wieder abgespalten werden können.

Die Verbindungen der Formel IV können entweder mit der Gruppe X¹ oder nach separater Abspaltung von X¹ zur Carboxylgruppe in genannter Weise zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I intramolekular cyclisiert werden.

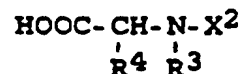
Die Umsetzung dieser Verbindungen kann beispielsweise in Analogie zu bekannten Peptidkupplungsverfahren in einem organischen Lösungsmittel wie DMF, CH₂Cl₂, DMA in Gegenwart von Kupplungshilfsmitteln, wie Carbodiimiden (z.B. Dicyclohexylcarbodiimid), Diphenylphosphorylazid, Alkanphosphorsäureanhydriden, Dialkylphosphinsäureanhydriden oder N,N-Succinimidylcarbonate in einem Lösungsmittel wie CH₃CN durchgeführt werden. Aminogruppen in Verbindungen der Formel II können mit Tetraethylphosphit aktiviert werden. Die Verbindungen der Formel III können in Aktivester (z.B. mit 1-Hydroxybenzotriazol), gemischte Anhydride (z.B. mit Chlorameisensäureestern), Azide oder Carbodiimid-Derivate überführt und damit aktiviert werden (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band 1, New York 1985, Seiten 76 - 136). Die Reaktion wird vorzugsweise zwischen -20 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die Umsetzung zu Verbindungen der Formel IV kann aber auch thermisch in einem geeigneten organischen Lösungsmittel im Temperaturbereich zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels erfolgen.

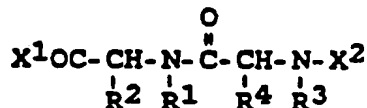
Ebenso können Verbindungen der Formel V und VI in der genannten Weise zu Verbindungen der Formel VII miteinander verknüpft werden und anschließend zu Verbindungen der Formel I cyclisiert werden.



(V)

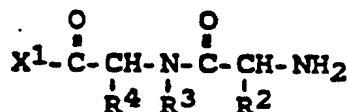


(VI)

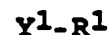


(VII)

15 Ebenso lassen sich auch Verbindungen der Formel VIII mit Verbindungen der Formel IX unter Bildung von Verbindungen der Formel IV,



(VIII)



(IX)

25 worin R¹, R², R³, R⁴ und X¹ wie oben definiert sind und Y¹ für eine Abgangsgruppe steht. Geeignete Abgangsgruppen sind z.B. Cl, Br, I, Alkylsulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy.

30 Alkylierung dieser Art führt man zweckmäßigerweise in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel wie Dichlormethan oder einem weiteren aliphatischen Alkohol (wie Ethanol), Benzylalkohol, Acetonitril, Nitromethan oder Glycolether bei einer Temperatur zwischen -20 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches in Gegenwart einer Base - wie einem Alkalimetallhydroxid oder einem organischen Amin - durch.

35 Die Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I kann beispielsweise auch unter Anwendung der Fachmann vertrauten Alkylierungsmethoden erfolgen (s. z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Band E 5), beispielsweise die Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin mindestens einer der Reste R¹ und R³ Wasserstoff bedeutet, mit einem entsprechenden Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel IX, wie z.B. einem Alkylhalogenid, unter basischer Katalyse in einem polar protischen oder dipolar aprotischen Lösungsmittel.

40 Die nootrope Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde an Mäusen, die ein Körpergewicht von 20 - 25 g besaßen im inhibitory (passive) avoidance test (step-through-Modell) geprüft. Eine modifizierte Form der von J. KOPP, Z. BODANECKY und M.E. JARVIK beschriebenen Testmethode wurde von J. BURES, O. BURESOVA und J. HUSTON in "Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior", Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam (1983) beschrieben.

45 Entsprechend diesen Literaturangaben wird eine Substanz dann als nootrop wirksam bezeichnet, wenn sie bei den Versuchstieren die mittels eines elektroconvulsiven Schocks erzeugte Amnesie oder die mittels Scopolamin induzierte Amnesie aufzuheben vermag.

50 Die Versuche wurden nach modifizierten Testmethoden durchgeführt. Als Vergleichsverbindung diente das bekannte Nootropikum 2-Oxo-1-pyrrolidinylessigsäureamid (Piracetam). Die deutliche Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen über die Vergleichssubstanz zeigte sich darin, daß die Scopolamin-induzierte Amnesie im inhibitory avoidance-Test sich mit einer MED (minimal effective Dosis) von 1,0 - 30 mg/kg p.o. aufheben läßt. Die Vergleichssubstanz hat eine MED von ca. 500 - 1000 mg/kg p.o.

55 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben im allgemeinen nur eine geringe Toxizität und sind aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften für die Behandlung cognitiver Dysfunktionen unterschiedlicher Genese, wie sie z.B. bei der Alzheimer'schen Krankheit oder der senilen Demenz auftreten, geeignet.

Die Erfindung umfaßt weiterhin die genannten Verbindungen enthaltende Arzneimittel, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt

w rden.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoff) entweder als solche oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt bis etwa 95 %, vorteilhafterweise zwischen 10 und 75 %, beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Die Wirkstoffe können beispielsweise oral, rektal oder parenteral (z.B. intravenös oder subcutan) appliziert werden, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Milchkucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subcutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

30 Beispiel 1

(3S,5 S,8aS,9aS)-3-Methyl-2H-decahydrocyclopenta[4,5]pyrrolo-[1,2-a]pyrazin-1,4-dion

a) 41,2 g (1S,3S,5S)-2-Azabicyclo[3.3.0]octancarbonsäurebenzylester und 34,8 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-alanin wurden in 680 ml Dimethylformamid mit 116 ml Triethylamin und 170 ml einer 50 %igen Lösung von n-Propylphosphonsäureanhydrid (n-PropPA) in CH_2Cl_2 bei -5°C versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 l Essigester verdünnt und zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, zweimal mit 10 %iger Citronensäurelösung und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und bis zur öligen Konsistenz im Vakuum eingeeengt. Die Ausbeute betrug 65,9 g eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -52,2^\circ$ (c = 1 in Methanol)

b) 14,6 g des unter a) beschriebenen 2-(N-tert. Butoxycarbonyl-S-alanyl)-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octancarbonsäurebenzylesters wurden bei 0°C mit 25 ml Trifluoressigsäure dreißig Minuten, anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und dreimal nach Zugabe von jeweils 10 ml Toluol erneut eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde 9 Stunden in 100 ml Essigester unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurden 4,06 g farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 222°C erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +3,12^\circ$ (c = 1 in Methanol)

50

Beispiel 2

(3S,5 R,8aR,9aR)-3-Methyl-2H-decahydrocyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion

55

a) 2-(N-tert.Butoxycarbonyl-S-alanyl)-(1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.3.0]octancarbonsäurebenzylester 4,91 g (1R,3R,5R)-2-Azabicyclo[3.3.0]octancarbonsäurebenzylester und 4,12 g N-tert.Butoxycarbonyl-L-alanin wurden in 80 ml absolutem Dimethylformamid gelöst, mit 12,7 ml N-Ethylmorpholin und 20,2 ml n-

Propylphosphonsäureanhydrid (50 % in CH_2Cl_2) bei 0°C versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 120 ml Essigester wurde die Mischung zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, zweimal mit 10 %iger Citronensäurelösung und einmal mit gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phasen verblieben 8,04 g eines

viskosen Öls.
 $[\alpha]_D^{20} = 97,2^\circ$ ($c = 1$ in Methanol)

b) 7 g des unter a) erhaltenen Öls wurden in 290 ml Ethanol mit Pd auf Kohle bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration vom Katalysator und Einengen der Lösung verblieben 5,5 g eines farblosen Feststoffes vom Schmelzpunkt 140°C .

c) 1 g der unter b) erhaltenen Carbonsäure wurde für 45 Minuten bei 0°C mit 5 ml Trifluoressigsäure behandelt. Der nach dem Einengen erhaltene feste Rückstand wurde 9 Stunden in iso-Propanol unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Es wurden 435 mg farbloser Kristalle erhalten. Schmelzpunkt 214°C .

Beispiel 3

(3S,5 S,8aS,9aS)-3-Cyclohexylmethyl-2H-decahydrocyclopenta[4,5]pyrrolo-[1,2-a]pyrazin-1,4-dion

a) 5,7 g N-tert.Butoxycarbonyl-L-Cyclohexylalanin und 5,5 g (1S,3S,5S)-2-Azabicyclo[3.3.0]-octancarbonsäurebenzylester wurden in 55 ml CH_2Cl_2 /DMF 10:1 gelöst und bei 0°C mit 15 ml N-Ethylmorpholin und 24 ml n-Propylphosphonsäureanhydrid (50 %ig in CH_2Cl_2) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 150 ml CH_2Cl_2 verdünnt und wurde mit gesättigter NaHCO_3 , 10 %iger Citronensäure und gesättigter Salzlösung extrahiert. Nach Trocknen und

Einengen der organischen Phase wurde ein braunes Öl erhalten, das säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester) gereinigt wurde. Die Ausbeute betrug 7,9 g farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -29,9^\circ$ ($c = 1$ in Methanol)

b) 1,5 g des unter a) erhaltenen Öls wurden in 7 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Dimethoxyethan gelöst und 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in 20 ml iso-Propanol aufgenommen und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden aus der Lösung 450 mg farblose Kristalle durch Absaugen gewonnen. Schmelzpunkt 239°C .

Beispiel 4

(3S,5 S,8aS,9aR)-3-Methyl-2N-(3-phenylpropyl)-2H-decahydrocyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion

1 g des in Beispiel 1 beschriebenen Piperazin-2,5-dions wurden bei 0°C in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,56 g Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 45 Minuten Reaktionszeit war eine klare gelbe Lösung entstanden, zu der 0,73 ml 3-Phenylpropylbromid getropft wurden. Nach 2 Stunden bei 0°C und Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde die Lösung auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester) wurden 1,04 g farblose Kristalle erhalten. Schmelzpunkt 92°C .

$[\alpha]_D^{20} = +127,5^\circ$ ($c = 1$ in Methanol)

Beispiel 5

(3S,5S,8aS,9aR)-3-Methyl-2N-octyl-2H-decahydrocyclopenta-[4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion

2 g des unter Beispiel 1 beschriebenen Piperazin-2,5-dions wurden in 50 ml DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 1,12 g Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 40 Minuten wurden 1,66 ml n-Octylbromid zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase verblieben 3,3 g öliges Rohprodukt. Die chromatographische Reinigung über Kieselgel (Cyclohexan/Essigester) ergab 1,1 g erwünschtes Produkt vom Schmelzpunkt $44-47^\circ\text{C}$.

$$[\alpha]_D^{20} = +156,1^\circ \text{ (c = 1 in Methanol)}$$

Beispiel 6

(3S,5S,8aS,9aS)-3-Methyl-2N-(1-S-ethoxycarbonylheptyl)-2H-decahydrocyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-1,4-dion

a) N-(1,R,S-Ethoxycarbonylheptyl)-L-alaninbenzylester

7,56 g L-Alaninbenzylester x p-Toluolsulfonsäure werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 8,6 ml Triethylamin und anschließend mit 6,2 g 2-Trifluormethansulfonyloxyoctansäureethylester versetzt und 24 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit NH₄Cl-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet mit MgSO₄ und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt von 6,2 g wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester) in die beiden diastereomeren Produkte getrennt.

Das unpolare Diastereomer wurde in einer Ausbeute von 2,2 g erhalten. Das polare Diastereomer wurde in einer Ausbeute von 1,6 g erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = -31,2^\circ \text{ (c = 1 in Methanol)}$$

b) N-(1-S-Ethoxycarbonylheptyl)-L-alanin

3,2 g Benzylester (polares Diastereomer) wurden in 130 ml Ethanol auf 900 mg Palladium-Kohle hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Die Ausbeute betrug 2,2 g.

$$[\alpha]_D^{20} = +9,2^\circ \text{ (c = 1 in Methanol)}$$

c) 2-(N-(1-S-Ethoxycarbonylheptyl)-S-alanyl)-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester

2,3 g der in b) erhaltenen Carbonsäure und 2,3 g (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylester wurden in 110 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und bei -8 °C mit 6,0 ml Triethylamin und 8,2 ml n-Propylphosphonsäureanhydrid versetzt. Nach einer Rührzeit von 48 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Essigester verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, 10 % Citronensäure und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet über MgSO₄ und eingeeengt. Das Rohprodukt von 3,9 g wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergab 1,2 g reine Substanz.

$$[\alpha]_D^{20} = -46,6^\circ \text{ (c = 1 in Methanol)}$$

d) 2-(N-(1-S-Ethoxycarbonylheptyl)-S-alanyl)-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure

1,2 g des obigen Esters (siehe c)) wurden in 50 ml Ethanol über 250 mg Palladium-Kohle hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wurde vom Katalysator abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Die Ausbeute betrug 910 mg.

$$[\alpha]_D^{20} = +5,3^\circ \text{ (c = 1 in Methanol)}$$

e) 400 mg der unter d) erhaltenen Carbonsäure wurden zusammen mit 156 mg 1-Hydroxybenzotriazol und 208 mg Dicyclohexylcarbodiimid in 10 DMF gelöst und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde vom angefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, mit Essigester versetzt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, 10 % Citronensäure und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Petrolether verrührt und die angefallenen Kristalle abgesaugt. Die Ausbeute betrug 170 mg.

$$[\alpha]_D^{20} = -41,1^\circ \text{ (c = 1 in Methanol)}$$

Beispiel 7

(3S,5S,8aS,9aS)-3-Methyl-2N-(1-R-ethoxycarbonylheptyl)-2H-decahydrocyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-1,4-dion

Das in Beispiel 6a) erhaltene unpolarere Diastereomer wurde analog den Beschreibungen 6b)-d) umgesetzt.

550 mg 2-(N-(1-R-Ethoxycarbonylheptyl)-S-alanyl)-(1S,3S,5S)-2-acabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure ($[\alpha]_D^{20} = +4,4^\circ$, (c = 1 in Methanol)) wurde zusammen mit 215 mg 1-Hydroxybenzotriazol und 290 mg Dicyclohexylcarbodiimid in 14 ml absolutem Dimethylformamid zur Reaktion gebracht. Nach 48 Stunden Rührzeit bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel 6e) beschrieben. Die Ausbeute betrug 330 mg als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -3,7^\circ$ (c = 1 in Methanol)

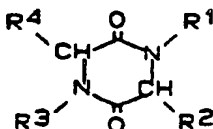
Beispiel 8

(3S,6S,7aS)-3-Methyl-6-(exo-spiro(bicyclo[2.2.2]octan-2-yl))-2N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-octahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazin-1,4-dion

0,4 g N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl-exo-spiro(bicyclo[2.2.2]octan-2,3-pyrrolidin)-5-yl-carbonsäure wurde in 5 ml absolutem DMF zusammen mit 130 mg 1-Hydroxybenzotriazol und 175 mg Dicyclohexylcarbodiimid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration vom ausgefallenen Harnstoff wurde mit Essigester verdünnt und mit 5 % NaHCO_3 -Lösung, 10 % Citronensäure, gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das nach Abdestillieren verbliebene Rohprodukt wurde über Kieselgel (Cyclohexan/Essigester) chromatographiert. Die Ausbeute betrug 0,2 g des gewünschten Produktes. Massenspektrum: m/e = 452 M^+

Ansprüche

1. Verbindung der Formel I



(I),

in welcher

R^1 Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 20 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatisch-(C_1 - C_8)-aliphatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen bedeutet,

R^2 Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 20 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatisch-(C_1 - C_8)-aliphatischen Rest

mit 5 - 12 Ringatomen oder,
falls nicht von vorstehenden Definition n schon umfaßt, die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure bedeutet,

R³ Wasserstoff,

- 5 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen bedeutet,
R⁴ Wasserstoff,
- 10 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 20 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,
- 15 einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatischen-(C₁-C₈)-aliphatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen bedeutet, oder
für

20



steht oder

- 25 R³ und R⁴ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 3 bis 15 Ring-C-Atomen bilden,
sowie deren physiologische Salze.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in welcher

R¹ Wasserstoff;

(C₁-C₁₈)-Alkyl;

- 30 einen aliphatisch acyclischen Rest der Formel C₈H_(2a+b-1), worin Doppelbindungen, falls ihre Zahl 1 übersteigt, nicht kumuliert sind, a für eine ganze Zahl 2 bis 18 und b für eine ganze Zahl 2 bis a stehen;
einen mono-, di- oder tricyclischen, nicht aromatischen, gegebenenfalls verzweigten Kohlenstoffrest der Formel C₆H_(2c-d-1) bedeutet, worin c für eine ganze Zahl 3 bis 20 und d für eine ganze Zahl 0 bis (c-2) stehen;

- 35 (C₆-C₁₂)-Aryl, das durch (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkanoylamino, Methylendioxy, Carboxy, Cyano und/oder Sulfamoyl mono-, di- oder trisubstituiert sein kann;

Amino-(C₁-C₈)-alkyl;

- 40 (C₁-C₄)-Alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
(C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;

- 45 (C₁-C₄)-Alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl;
(C₁-C₄)-Alkylthio-(C₁-C₈)-alkyl;
(C₆-C₁₂)-Arylthio-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, die beide im Arylteil wie oben beschrieben substituiert sein können;

- 50 Carboxy-(C₁-C₁₇)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, Carbamoyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, (C₁-C₄)-Mono- oder -dialkylcarbamoyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch (C₆-C₁₂)-Aryl substituiert ist, bedeutet;

R² Wasserstoff,

(C₁-C₁₈)-Alkyl;

- 55 einen aliphatischen acyclischen Rest der Formel C₈H_(2a-b+1), worin Doppelbindungen, falls ihre Zahl 1 übersteigt, nicht kumuliert sind, a für eine ganze Zahl 2 bis 18 und b für eine ganze Zahl 2 bis a stehen;
einen mono-, di-, tri-, tetra- oder pentacyclischen, nicht aromatischen, gegebenenfalls verzweigten Kohlen-

wasserstoffrest der Formel $C_cH_{(2c-d-1)}$, worin c für eine ganze Zahl 3 bis 20 und d für eine gerade Zahl 0 bis (c-2) stehen;

(C_6-C_{12})-Aryl;

(C_6-C_{12})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl oder (C_7-C_{13})-Aroyl-(C_1-C_8)-alkyl, die im Arylteil wie oben beschrieben substituiert sein können;

mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl oder Heteroaryl-(C_1-C_8)-alkyl mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon bis zu 9 Ringatome Kohlenstoff und 1 bis 2 Ringatome Schwefel oder Sauerstoff und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen, die im Heteroarylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein können; oder, falls noch nicht umfaßt, die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure der Formel $R^1-CH(NH_2)-COOH$ bedeutet; und

R^3 und R^4 zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 3 bis 15 Ring-C-Atomen bilden, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindung der Formel I gemäß eine oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, in welcher

R^1 Wasserstoff;

(C_1-C_8)-Alkyl;

(C_2-C_6)-Alkenyl;

(C_3-C_9)-Cycloalkyl;

(C_6-C_{12})-Aryl, das durch (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C_1-C_4)-Alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, (C_1-C_4)-Alkanoylamino, Methylendioxy, Carboxy, Cyano und/oder Sulfamoyl, mono-, di- oder trisubstituiert sein kann;

mono- bzw. bicyclisches Heteroaryloxy mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen, das wie in Anspruch 2 bei Aryl beschrieben substituiert sein kann;

Amino-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_1-C_4)-Alkanoylamino-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_7-C_{13})-Aroylamino-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_1-C_4)-Alkoxy-carbonylamino-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_6-C_{12})-Aryl-(C_1-C_4)-alkoxy-carbonylamino-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_6-C_{12})-Aryl-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_1-C_4)-Alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl;

Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl;

Guanidino-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_1-C_4)-Alkylthio-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_6-C_{12})-Arylthio-(C_1-C_4)-alkyl, das im Arylteil wie in Anspruch 2 bei Aryl beschrieben substituiert sein kann;

Carboxy-(C_1-C_4)-alkyl;

Carbamoyl-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_1-C_4)-Alkoxy-carbonyl-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_6-C_{12})-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, das im Arylteil wie in Anspruch 2 bei Aryl beschrieben substituiert sein kann, bedeutet,

R^2 Wasserstoff;

(C_1-C_6)-Alkyl;

(C_2-C_6)-Alkenyl;

(C_2-C_6)-Alkyl;

(C_3-C_9)-Cycloalkyl;

(C_5-C_9)-Cycloalkenyl;

(C_3-C_9)-Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl;

(C_5-C_9)-Cycloalkenyl-(C_1-C_4)-alkyl;

gegebenenfalls teilhydriertes (C_6-C_{12})-Aryl, das wie in Anspruch 2 bei R^1 beschrieben substituiert sein kann; (C_6-C_{12})-Aryl-(C_1-C_4)-alkyl oder (C_7-C_{13})-Aroyl-(C_1 oder C_2)-alkyl, die beide wie das vorstehende Aryl substituiert sein können;

mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, das wie das vorstehende Aryl substituiert sein kann oder die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure $R^1-CH(NH_2)-COOH$ bedeutet; und

R^3 und R^4 die oben angegeben Bedeutung haben sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, in welcher

R^1 Wasserstoff; (C_1-C_8)-Alkyl; (C_2-C_6)-Alkenyl; (C_3-C_9)-Cycloalkyl; Amino-(C_1-C_4)-alkyl; (C_2-C_5)-Acylamino-

- (C₁-C₄)-alkyl; (C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, Carbamoyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₄)-Mono- oder-di-alkylcarbamoyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist;
- (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₆-C₁₂)-Aryl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann; bedeutet,
- R² Wasserstoff; (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, (C₁-C₆)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann; (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₉)-Cycloalkyl, (C₅-C₉)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy oder
- Halogen substituiert sein kann; (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-(C₁-C₂)-alkyl, die beide wie vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können; ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen; oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden, gegebenenfalls geschützten α-Aminosäure, und
- R³ und R⁴ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein bi-oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem aus der Reihe Octahydroindol, Octahydrocyclopenta[b]pyrrol, Spiro[bicyclo[2.2.2]octan]-2,3-pyrrolidin, 1,2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol, Indolin bilden, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ihre Fragmente in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder eines Kupplungshilfsmittels miteinander umsetzt, gegebenenfalls intermediär entstehende ungesättigte Verbindungen, wie Schiffsche Basen, reduziert, zum Schutz reaktiver Gruppen temporär eingeführte Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Verbindungen intramolekular cyclisiert, Verbindungen der Formel I mit freier(en) Carboxylgruppe(n) gegebenenfalls verestert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

6. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Heilmittel.

7. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als nootropes Mittel.

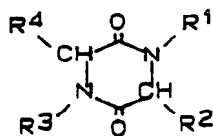
8. Pharmazeutisches Mittel enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und einen physiologisch unbedenklichen Träger.

9. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff zusammen mit einem Träger und gegebenenfalls weiteren Zusatz- und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: GR, ES

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

40

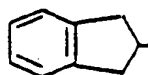


(I),

45

- in welcher
- R¹ Wasserstoff,
- einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
- einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
- einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 20 C-Atomen,
- einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
- einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,
- einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatisch-(C₁-C₈)-aliphatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen bedeutet,
- R² Wasserstoff,
- einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
- einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,

- ein n gegebenenfalls substituierter alicyclisch-aliphatischer Rest mit 4 - 20 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatischen-(C₁-C₈)-aliphatischen Rest
 mit 5 - 12 Ringatomen oder,
 falls nicht von vorstehenden Definitionen schon umfaßt, die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer
 natürlich vorkommenden α -Aminosäure bedeutet,
 R³ Wasserstoff,
 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen bedeutet,
 R⁴ Wasserstoff,
 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 21 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 20 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 20 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 32 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen oder heteroaromatischen-(C₁-C₈)-aliphatischen Rest
 mit 5 - 12 Ringatomen bedeutet, oder
 für



25

- steht oder
 R³ und R⁴ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi- oder tricyclisches heterocyclisches
 Ringsystem mit 3 bis 15 Ring-C-Atomen bilden,
 sowie deren physiologische Salze,
 dadurch gekennzeichnet, daß
 man ihre Fragmente in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder
 eines Kupplungshilfsmittels miteinander umsetzt, gegebenenfalls intermediär entstehende ungesättigte
 Verbindungen, wie Schiffsche Basen, reduziert, zum Schutz reaktiver Gruppen temporär eingeführte
 Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Verbindungen intramolekular cyclisiert, Verbindungen der
 Formel I mit freier(en) Carboxylgruppen(n) gegebenenfalls verestert und die erhaltenen Verbindungen
 gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung hergestellt wird, in der
 R¹ Wasserstoff;
 (C₁-C₁₈)-Alkyl;
 einen aliphatisch acyclischen Rest der Formel C_aH_(2a-b-1), worin Doppelbindungen, falls ihre Zahl 1
 übersteigt, nicht kumuliert sind, a für eine ganze Zahl 2 bis 18 und b für eine ganze Zahl 2 bis a stehen;
 einen mono-, di- oder tricyclischen, nicht aromatischen, gegebenenfalls verzweigten Kohlenstoffrest der
 Formel C_cH_(2c-d-1) bedeutet, worin c für eine ganze Zahl 3 bis 20 und d für eine ganze Zahl 0 bis (c-2)
 stehen;
 (C₆-C₁₂)-Aryl, das durch (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C₁-
 C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkanoylamino, Methylendioxy, Carboxy, Cyano und/oder
 Sulfamoyl mono-, di- oder trisubstituiert sein kann;
 Amino-(C₁-C₈)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
 (C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
 Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₈)-alkyl;
 Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl;

- (C₁-C₄)-Alkylthio-(C₁-C₈)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Arylthio-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, die beide im Arylteil wie oben beschrieben substituiert sein können;
 Carboxy-(C₁-C₁₇)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, Carbamoyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, (C₁-C₄)-Mono-
 5 oder di-alkylcarbamoyl-(C₁-C₁₇)-alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch (C₆-C₁₂)-Aryl substituiert ist, bedeutet;
 R² Wasserstoff;
 (C₁-C₁₈)-Alkyl;
 einen aliphatischen acyclischen Rest der Formel C_aH_(2a-b+1), worin Doppelbindungen, falls ihre Zahl 1
 10 übersteigt, nicht kumuliert sind, a für eine ganze Zahl 2 bis 18 und b für eine ganze Zahl 2 bis a stehen;
 einen mono-, di-, tri-, tetra- oder pentacyclischen, nicht aromatischen, gegebenenfalls verzweigten Kohlenwasserstoffrest der Formel C_cH_(2c-d+1), worin c für eine ganze Zahl 3 bis 20 und d für eine gerade Zahl 0 bis
 (c-2) stehen;
 (C₆-C₁₂)-Aryl;
 15 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-(C₁-C₈)-alkyl, die im Arylteil wie oben beschrieben substituiert sein können;
 mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl oder Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl mit 5 - 7
 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon bis zu 9 Ringatome Kohlenstoff und 1 bis 2 Ringatome Schwefel oder
 Sauerstoff und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen, die im Heteroarylteil wie oben bei Aryl
 20 beschrieben substituiert sein können; oder, falls noch nicht umfaßt, die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α-Aminosäure der Formel R¹-CH(NH₂)-COOH bedeutet; und
 R³ und R⁴ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 3 bis 15 Ring-C-Atomen bilden.
 3. Verfahren gemäß Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung hergestellt
 25 wird, in der
 R¹ Wasserstoff;
 (C₁-C₈)-Alkyl;
 (C₂-C₆)-Alkenyl;
 (C₃-C₉)-Cycloalkyl;
 30 (C₆-C₁₂)-Aryl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkanoylamino, Methylendioxy, Carboxy, Cyano und/oder
 Sulfamoyl, mono-, di- oder trisubstituiert sein kann; mono- bzw. bicyclisches Heteroaryloxy mit 5 - 7 bzw. 8
 - 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatom
 Stickstoff darstellen, das wie in Anspruch 2 bei Aryl beschrieben substituiert sein kann;
 35 Amino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkanoylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 40 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl;
 Guanidino-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkylthio-(C₁-C₄)-alkyl;
 45 (C₆-C₁₂)-Arylthio-(C₁-C₄)-alkyl, das im Arylteil wie in Anspruch 2 bei Aryl beschrieben substituiert sein kann;
 Carboxy-(C₁-C₄)-alkyl;
 Carbamoyl-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, das im Arylteil wie in Anspruch 2 bei Aryl beschrieben substituiert sein kann;
 50 bedeutet,
 R² Wasserstoff;
 (C₁-C₈)-Alkyl;
 (C₂-C₆)-Alkenyl;
 (C₂-C₆)-Alkyl;
 55 (C₃-C₉)-Cycloalkyl;
 (C₅-C₉)-Cycloalkenyl;
 (C₃-C₉)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₅-C₉)-Cycloalkenyl-(C₁-C₄)-alkyl;

geg benenfalls teilhydriertes (C₆-C₁₂)-Aryl, das wie in Anspruch 2 bei R¹ beschrieben substituiert sein kann; (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-(C₁ oder C₂)-alkyl, die beide wie das vorstehende Aryl substituiert sein können;

mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, das wie das vorstehende Aryl substituiert sein kann oder die gegebenenfalls geschützte Seitenkette ein natürlich vorkommenden α -Aminosäure R¹-CH(NH₂)-COOH bedeutet; und R³ und R⁴ die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben.

4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung hergestellt wird, in der R¹ Wasserstoff; (C₁-C₈)-Alkyl; (C₂-C₆)-Alkenyl; (C₃-C₉)-Cycloalkyl; Amino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₂-C₅)-Acylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, Carbamoyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₄)-Mono- oder-di-alkylcarbamoyl-(C₁-C₁₀)-alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist;

(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl; (C₆-C₁₂)-Aryl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann; bedeutet,

R² Wasserstoff; (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, (C₁-C₆)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann; (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₉)-Cycloalkyl, (C₅-C₉)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann; (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-(C₁-C₂)-alkyl, die beide wie vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können; ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen; oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden, gegebenenfalls geschützten α -Aminosäure, und

R³ und R⁴ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein bi-oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem aus der Reihe Octahydroindol, Octahydrocyclopenta[b]pyrrol, Spiro[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3'-pyrrolidin], 1,2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol, Indolin bilden.

5. Verwendung einer nach einem der Verfahren der Ansprüche 1 bis 4 hergestellten Verbindung der Formel I als Heilmittel.

6. Verwendung einer nach einem der Verfahren der Ansprüche 1 bis 4 hergestellten Verbindung der Formel I als nootropes Mittel.

7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend eine nach einem der Verfahren der Ansprüche 1 bis 4 hergestellten Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man diese zusammen mit einem physiologisch unbedenklichen Träger und gegebenenfalls weiteren Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

THIS PAGE BLANK (JSPTO)